



医療薬学・社会連携センター  
医療薬学部門 専任講師

横山 雄太

ヨコヤマ ユウタ

博士（医学）

Senior Assistant Professor  
Division of Pharmaceutical Care Sciences  
Center for Social Pharmacy and Pharmaceutical Care Sciences

YOKOYAMA Yuta

Ph.D. in Medicine

薬物動態／薬力学／薬理遺伝学／  
母集団薬物動態／抗菌薬／抗がん薬

pharmacokinetic／pharmacodynamic／  
pharmacogenomic／population  
pharmacokinetic／antimicrobial drug／  
anticancer drug

## 研究概要

抗菌薬は pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) に基づいて投与されることが推奨されています。近年、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬の sulbactam は *in vitro* で *Acinetobacter baumannii* に抗菌効果があることが示されており、症例報告において、*A. baumannii* 感染症に対して sulbactam が有効であることが報告されています。しかしながら、*A. baumannii* に対する sulbactam の PK/PD 関係は検討されていないため、最適な投与方法が明らかになっていません。そこで、マウス大腿部感染モデルを用いて *A. baumannii* に対する sulbactam の PK/PD 解析を行い、有効な投与方法の指標となる PK/PD パラメータについて算出しました。さらに、ヒトに対して sulbactam の血中濃度を測定し、母集団薬物動態解析を行うことにより、*A. baumannii* 感染症に対して PK/PD に基づく有効な投与方法の検討を行いました。その結果、sulbactam は *A. baumannii* に対して、時間依存的に効果を示し、 $fT > MIC$  が 60% の場合に最大殺菌作用を示すことを明らかにしました (Fig. 1)。ヒトにおける母集団薬物動態パラメータおよび MIC を考慮して、患者の腎機能毎での PK/PD ブレイクポイント MIC に達する投与方法を提案することが出来ました。

一方、がんの化学療法における抗がん薬の有効濃度域と副作用濃度域が近接しているために、血中濃度モニタリングが有効であると考えられています。また、血中濃度と臨床効果および副作用に相関がある報告や抗がん薬の有効性には薬理遺伝学 (PGx) が関与することも明らかにされています。しかしながら、各種抗がん薬において有効濃度域および副作用濃度域が明らかにされておられません。今後、基礎および臨床研究において抗がん薬での PK/PD/PGx に基づく有効性および安全性が確保された個別至適化による最適投与方法を明らかにしていきます。

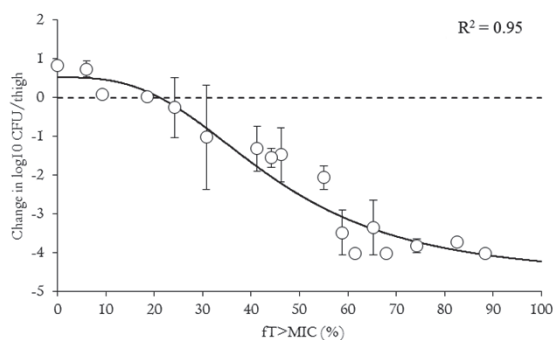


Fig. 1. Relationships for *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 between the  $\log_{10}$  CFU/thigh at 24 h and the pharmacokinetic/pharmacodynamic indices; time that the free drug concentration remained above the minimum inhibitory concentration ( $fT > MIC$ )

The efficacy of antimicrobial drug is determined by the interrelationship between the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD). Sulbactam, a potent inhibitor of  $\beta$ -lactamases, was previously shown to be active against *A. baumannii* strains *in vitro*. Therefore, *in vivo* PK/PD analyses of sulbactam were performed using murine thigh infection models of *A. baumannii* to evaluate the PK/PD of sulbactam.

The PK/PD index that best correlated with the *in vivo* effects was the  $fT > MIC$ . We demonstrated that sulbactam was sufficiently bactericidal when a  $fT > MIC$  of  $\geq 60\%$  against *A. baumannii* thigh infection was achieved (Fig. 1). Next, we performed a PK/PD target attainment analysis of sulbactam against *A. baumannii* in patients with impaired renal function. For sulbactam regimens, a Monte Carlo simulation estimated the probabilities of attaining the bactericidal target ( $60\% fT > MIC$ ). The results of the PK/PD target attainment analysis are useful when deciding the sulbactam regimen based on the CLcr of the patient.

On the other hand, anticancer drug concentration range of efficacy and adverse effect are close, drug concentration was correlation between efficacy and adverse effect on therapeutic drug monitoring. The efficacy of cancer drug was associated with pharmacogenomics (PGx). However, various anticancer drug concentration range of efficacy and adverse effect has not been known.

Therefore, our propose is to optimize appropriate various anticancer drug dosing regimen based on PK/PD/PGx in *in vitro* and *in vivo*.

## 主な論文

1. Yokoyama Y., Matsumoto K., Ikawa K., Watanabe E., Morikawa N., Takeda Y. Population pharmacokinetic-pharmacodynamics target attainment analysis of sulbactam in patients with impaired renal function: dosing considerations for *Acinetobacter baumannii* infections. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 21, 284-289, 2015.
2. Yokoyama Y., Matsumoto K., Ikawa K., Watanabe E., Shigemi A., Umezaki Y., Nakamura K., Ueno K., Morikawa N., Takeda Y. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of sulbactam against *Acinetobacter baumannii* in *in vitro* and murine thigh and lung infection models. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 43, 547-552, 2014.